

ФУНКЦИЈА ТУБУЛА БУБРЕГА БОЛЕСНИКА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2, МИКРОАЛБУМИНУРИЈОМ И ПРОТЕИНУРИЈОМ

Властимир ВЛАТКОВИЋ¹, Биљана СТОЈИМИРОВИЋ²,
Радмила ОБРЕНОВИЋ³, Споменка НОГИЋ⁴

¹„Интернационални дијализа-центар”, Бањалука, Република Српска;

²Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд;

³Институт за медицинску биохемију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

⁴Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод *Diabetes mellitus* (дијабетес мелитус – ДМ) и хипертензија су болести које најчешће доводе до оштећења бубрега. Утврђени су многи тестови за откривање раних промена у бубрезима када су промене реверзибилне (одређивање микроалбуминурије и селективне ензимурије).

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испита функција тубула бубрега болесника са ДМ тип 2 који имају оштећење бубрега с различитим степеном протеинурије, те да се ти резултати упореде са вредностима код здравих испитаника.

Метод рада Испитивани су болесници са ДМ тип 2 и клиренсом ендогеног креатинина већим од 80 ml у минути. Испитаници са дијабетесом су, према степену протеинурије, сврстани у три групе: прву групу су чинили болесници с изостанком микроалбумина у мокраћи, другу групу болесници са протеинуријом мањом од 300 mg/24 часа и микроалбуминуријом већом од 20 mg/24 часа, а трећу групу болесници са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа. Контролну групу су чинили здрави испитаници.

Резултати Истраживањем је утврђено да код болесника са ДМ тип 2 који имају нормалну глобалну функцију бубрега фракциона екскреција натријума, калијума и фосфата, као ни бубрежни праг концентрације фосфата нису осетљиви параметри за откривање оштећења функције тубула бубрега у дијабетесу. Фракциона екскреција урата је код ових болесника показала одређене промене: значајно је нижа вредност у групи болесника са микроалбуминуријом него у групи болесника са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа и у групи здравих испитаника. Параметри активности тубула зависне од хормона, осмолалност мокраће и фракциона екскреција урее код свих болесника били су у границама нормалних вредности.

Закључак Показано је да лабораторијске анализе које се користе у свакодневной пракси нису осетљиви параметри за откривање раних промена функције бубрега особа које пате од дијабетеса.

Кључне речи: функција тубула бубрега; дијабетес мелитус тип 2; протеинурија

УВОД

Diabetes mellitus (дијабетес мелитус – ДМ) и хипертензија су две најчешће болести које доводе до оштећења бубрега. Данас се говори о епидемији широких, светских размера прогресивне слабости бубрега која је последица ДМ. Посебан значај има ДМ тип 2, који је десет пута чешћи од ДМ тип 1. Постоје многи тестови за рано откривање промена у бубрезима када не постоје симптоми функционалног и структурног оштећења видљиви уобичајеним методима и када су промене реверзибилне (одређивање микроалбуминурије и селективне ензимурије). Све чешће се говори и о сегментним оштећењима појединих структура нефрона. Углавном су добро испитане и познате промене на гломерулима и гломерулској базалној мембрани (ГБМ) које се јављају у ДМ [1-7]. Више пажње се посвећује другим деловима бубрега, који су занимљиви због своје функције и динамичности промена које се јављају [1, 6, 8-14]. Проксимални тубули чине 42% човечјег бубрега и метаболички су његов најактивнији део. У њима се одвијају процеси тубулске секреције и реасорпције, који су одговорни за одржавање виталних функција организма – ацидо-базног статуса и хомеостаза електролита; реасорбује се највећи део филтроване глукозе, аминокиселина, урата, натријума, калијума и фосфата.

ЦИЉ РАДА

Циљ рад је био: да се испита функција тубула бубрега (посебно проксималног, метаболички најактивнијег дела) болесника са ДМ тип 2 који имају оштећење бубрега с различитим степеном протеинурије, да се добијени резултати у испитиваним групама упореде са вредностима код здравих испитаника, те да се испита осетљивост примењених тестова и добијени резултати упореде са подацима других аутора.

МЕТОД РАДА

Једногодишња студија изведена је у Институту за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду, Институту за медицинску биохемију Медицинског факултета Универзитета у Београду и Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије, где су болесници лечени и контролисани. Испитивање се спроводило уз поштовање Хелсиншке декларације о медицинским истраживањима и уз претходно добијену сагласност испитаника. Испитивани су болесници са ДМ тип 2 и клиренсом ендогеног креатинина већим од 80 ml у минути, који нису имали клинички изражену хиповолемију и нису узимали диуретике у току саку-

пљања мокраће. При сакупљању мокраће искључена је мокраћна инфекција микроскопским и микробиолошким прегледом седимента мокраће. Испитаници са дијабетесом су укључивани у испитивање према редоследу јављања, а према степену протеинурије сврстани су у три групе: прву групу су чинили болесници с изостанком микроалбумина у мокраћи, другу групу болесници са протеинуријом мањом од 300 mg/24 часа и микроалбуминуријом већом од 20 mg/24 часа, а трећу групу болесници са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа. Четврту – контролну – групу чинили су здрави испитаници.

Испитано је 37 болесника са ДМ тип 2, просечне старости од 50,06±12,37 година. Болест је код испитаника трајала од једне године до 20 година. Већина болесника са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа лечена је инсулином, док су остали болесници, као и испитаници са дијабетесом у другим групама лечени оралним антидијабетицима и дијетом. Болесници који су имали хипертензију примали су АСЕ инхибиторе. У контролној групи било је 14 здравих испитаника просечне старости од 40,57±33,13 година (Табела 1).

Узорци крви, мокраће и 24-часовне мокраће узимани су ујутро. Креатинин у серуму одређиван је колориметријским тестом (*Monarch plus IL, Milan, Italy*). Вредности уреје добијене су на апарату за одређивање нивоа креатинина применом метода уреаза–глутамат–дехидрогеназа. Вредности уреје и креатинина у 24-часовном узорку мокраће одређивани су истим методом као и у серуму, али са десет пута већим разблажењем. Микроалбуминурија у 24-часовном узорку мокраће одређивана је нефелометријски на нефелометру (*BN100 – Behring*). Концентрације електролита натријума и калијума у серуму и 24-часовном узорку мокраће одређиване су пламеном фотометријом. Концентрације мокраћне киселине и фосфата у серуму и 24-часовном узорку мокраће одређиване су колориметријски (*Monarch plus IL, Milan, Italy*). Протеинурија у 24-часовном узорку мокраће одређивана је

такође колориметријским методом (*Comassie Brilliant Blue – CBB*). Осмоалност мокраће мерена је директним криоскопским методом на Реблинговом (*Roebing*) осмометру. Клиренс супстанција је израчунат према формули: $Cx = (UxVu)/Px$, где је Cx клиренс испитиване супстанције (ml у минути), Ux концентрација испитиване супстанције у 24-часовном узорку мокраће ($mmol/l$), Vu запремина 24-часовног узорка мокраће (l), а Px концентрација испитиване супстанције у плазми ($mmol/l$). За фракциону екскрецију супстанције (FEx) коришћена је формула $FEx = (Cx/Ccr) \times 100$, где је Ccr клиренс ендогеног креатинина (ml у минути). Бубрежни праг концентрације фосфата представља однос максимума тубулске апсорпције фосфата и јачине гломерулске филтрације ($TmPO_4/ГФ$) тумачен номограмом за процену бубрежног прага концентрације фосфата (*Bijovet and Walton*). Подаци су приказани табеларно. За статистичко испитивање хипотезе примењени су анализа варијансног количника и тест корелације. Праг значајности била је вероватноћа од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Општефункционално стање бубрега процењивано је одређивањем вредности уреје и креатинина у серуму, као и клиренса ендогеног креатинина. Вредности уреје и креатинина у серуму биле су нормалне код свих болесника и битно се не разликују у испитиваним групама ($p > 0,05$). Такође, вредности клиренса ендогеног креатинина биле су нормалне код свих испитаника, без статистички значајне разлике између група. Однос албумина и креатинина у урину у првој и другој групи болесника са ДМ био је мањи од 200 mg/g, док је у групи болесника са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа овај однос био већи од 200 mg/g креатинина. Концентрације електролита Na^+ , K^+ и PO_4^{3-} у серуму су такође биле у границама нормале, без статистички значајне разли-

ТАБЕЛА 1. Општи подаци о болесницима и биохемијски параметри.
TABLE 1. General patients' data and biochemical parameters.

Општи подаци General data	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3	Група 4 Group 4
Број испитаника (м/ж) Number of patients (m/f)	17 (5/12)	8 (7/1)	12 (6/6)	14 (6/8)
Старост (године) Age (years)	54±9.87	54.25±6.95	60±32.01	40.57±33.13
Уреа (mmol/l) Urea (mmol/l)	5.73±1.34	6.09±1.63	6.16±1.08	5.78±1.6
Креатинин (μmol/l) Creatinine (μmol/l)	79.24±16.86	78.75±22.22	95.25±37.99	87.86±19.08
Клиренс креатинина (ml/min) Creatinine clearance	94.43±37.07	111.68±50.7	93.03±34.98	108.28±33.13
Na^+ (mmol/l)	141.76±6.64	141.62±5.23	142.45±6.09	142.07±3.19
K^+ (mmol/l)	4.63±0.56	4.6±0.42	4.45±0.45	4.31±0.37
PO_4^{3-} (mmol/l)	1.43±0.38	1.6±0.51 (8)	1.01±0.19	1.04±0.21
Урати (μmol/l) Urate (μmol/l)	245.87±102.06	290.87±94.44	237.3±76.47	201.46±68.46
p		<0.05		<0.05

Група 1 – испитаници с изостанком микроалбуминурије; Група 2 – испитаници са протеинуријом мањом од 300 mg/24 часа и са микроалбуминуријом; Група 3 – испитаници са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа; Група 4 – здрави испитаници (контролна група); м – мушкари; ж – жене; Na^+ – јон-натремија; K^+ – калијемија; PO_4^{3-} – фосфатемија; p – статистичка значајност разлике
Group 1 – patients without microalbuminuria; Group 2 – patients without proteinuria <300 mg/24 h and microalbuminuria; Group 3 – patients without proteinuria >300 mg/24 h; Group 4 – healthy persons (control group); m – male; f – female; Na^+ – serum sodium level; K^+ – serum potassium level; PO_4^{3-} – serum phosphate level; p – significance of difference

ке између испитиваних група (Табела 1). Концентрација мокраћне киселине у серуму код свих испитаника била је у оквирима нормалних вредности. Међутим, здрави испитаници имали су најнижу концентрацију урата у серуму, а болесници са микроалбуминуријом највишу. Разлика вредности концентрација урата у серуму између ове две групе била је статистички значајна ($p < 0,05$) (Табела 1). Активност тубула зависна од хормона процењивана је индиректно, и то испитивањем односа концентрације K^+ и Na^+ у мокраћи, односа концентрације K^+ у мокраћи и збира концентрација K^+ и Na^+ у мокраћи. Није забележена статистички значајна разлика у активности тубула зависној од хормона између испитиваних група (Табела 2).

Функционални статус проксималних тубула процењен је помоћу фракционе екскреције јона Na^+ (FE_{Na^+}), фракционе екскреције јона K (FE_{K^+}), бубрежног прага концентрације фосфата ($TmPO_4^{3-}/JGF$), фракционе екскреције јона фосфата ($FE_{PO_4^{3-}}$) и фракционе екскреције јона урата ($FE_{урата}$). Добијене вредности $FE_{PO_4^{3-}}$ и $TmPO_4^{3-}/JGF$ биле су у границама референтних вредности. Упоређивање средњих вредности $FE_{PO_4^{3-}}$ и $TmPO_4^{3-}/JGF$ није указало на значајну разлику између испитиваних група (Табела 2). Група болесника с микроалбуминуријом имала је нижу фракциону екскрецију урата у односу на остале испитанике. Утврђена је статистички значајна разлика у фракци-

оној екскрецију урата када се упореди група болесника са микроалбуминуријом са групама болесника са протеинуријом и контролном групом, где је $p < 0,05$ (Табела 3).

За процену функционалног статуса Хенлеове петље одређиване су осмолалност мокраће (U_{osm}) и фракциона екскреција уреје ($FE_{уреје}$). Осмолалност мокраће код свих испитаника била је у границама референтних вредности. Није забележена статистички значајна разлика између испитиваних група ($p > 0,05$). Исто тако, разлика није била статистички значајна када је реч о вредностима фракционе екскреције уреје (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Досадашња истраживања су утврдила да функција бубрега у ДМ тип 2 не зависи само од трајања болести, већ и од многих других фактора, као што су микроалбуминурија, протеинурија и завршни производи узнапредовале гликације [1, 8, 15-21]. Зато смо поставили хипотезу да је степен оштећења функције тубула бубрега различит у зависности од изостанка или присуства протеина у мокраћи болесника. Изостанак или присуство протеина у гломерулском филтрату представља меру величине оштећења, пошто су прошли функционално (*charge selectivity*) или морфоло-

ТАБЕЛА 2. Параметри активности тубула зависне од хормона, фракциона екскреција јона натријума, калијума и фосфата и бубрежни праг концентрације.

TABLE 2. Parameters of hormone related tubular activity, fractional excretion of Na^+ i K^+ , and phosphate ions, and renal threshold of phosphate concentration.

Параметри Parameters	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3	Група 4 Group 4
U_{K^+}/U_{Na^+}	0.27±0.16	0.37±0.18	0.25±0.06	0.28±0.12
$U_{K^+}/(U_{K^+}+U_{Na^+})$	0.21±0.06	0.25±0.08	0.2±0.05	0.21±0.06
FE_{Na^+}	1.06±0.61	0.99±0.69	1.16±0.42	0.96±0.51
FE_{K^+}	8.01±2.55	8.79±2.33	8.47±3.49	7.94±2.99
$TmPO_4^{3-}/JGF$	0.87±0.05	0.85±0.09	0.83±0.11	0.85±0.09
$FE_{PO_4^{3-}}$	13.03±5.28	13.98±8.72	15.32±7.04	15.15±9.17
p				>0.05

Група 1 – испитаници с изостанком микроалбуминурије; Група 2 – испитаници са протеинуријом мањом од 300 mg/24 часа и са микроалбуминуријом; Група 3 – испитаници са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа; Група 4 – здрави испитаници (контролна група); U_{K^+} – концентрација јона калијума у мокраћи; U_{Na^+} – концентрација јона натријума у мокраћи; FE_{Na^+} – фракциона екскреција јона натријума; FE_{K^+} – фракциона екскреција јона калијума; $TmPO_4^{3-}/JGF$ – бубрежни праг концентрације фосфата; $FE_{PO_4^{3-}}$ – фракциона екскреција јона фосфата; p – статистичка значајност разлике

Group 1 – patients without microalbuminuria; Group 2 – patients without proteinuria <300 mg/24 h and microalbuminuria; Group 3 – patients without proteinuria >300 mg/24 h; Group 4 – healthy persons (control group); U_{K^+} – urine potassium concentration; U_{Na^+} – urine sodium concentration; FE_{Na^+} – fractional excretion of sodium ions; FE_{K^+} – fractional excretion of potassium ions; $TmPO_4^{3-}/JGF$ – renal threshold of phosphate concentration; $FE_{PO_4^{3-}}$ – fractional excretion of phosphate ions; p – significance of difference

ТАБЕЛА 3. Фракциона екскреција урата и уреје и вредности осмолалности мокраће.

TABLE 3. Fractional excretion of urate and urea, and urine osmolality.

Параметри Parameters	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3	Група 4 Group 4
$FE_{урата}/FE_{урате}$	8.68±5.36	5.56±3.77	10.57±5.26	10.38±5.38
$FE_{уреје}/FE_{уреје}$	49.21±14.87	41.62±24.60	51.46±24.10	44.78±14.5
U_{osm}	666.35±279.61	728.57±281.03	575.12±109.53	568.93±195
p				<0.05

Група 1 – испитаници с изостанком микроалбуминурије; Група 2 – испитаници са протеинуријом мањом од 300 mg/24 часа и са микроалбуминуријом; Група 3 – испитаници са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа; Група 4 – здрави испитаници (контролна група); $FE_{урата}$ – фракциона екскреција урата; $FE_{уреје}$ – фракциона екскреција уреје; U_{osm} – осмолалност мокраће; p – статистичка значајност разлике

Group 1 – patients without microalbuminuria; Group 2 – patients without proteinuria <300 mg/24 h and microalbuminuria; Group 3 – patients without proteinuria >300 mg/24 h; Group 4 – healthy persons (control group); $FE_{урата}$ – fractional excretion of urate; $FE_{уреје}$ – fractional excretion of urea; U_{osm} – urine osmolality; p – significance of difference

шки (*size selectivity*) оштећену ГБМ [4, 5, 8, 22]. Прве анализе које су се односиле на вредности уреје и креатинина у серуму показале су да се оне крећу у границама нормалних вредности и да не постоји статистички значајна разлика између испитиваних група. Исто тако, није било значајне разлике када је у питању клиренс ендогеног креатинина. Концентрације електролита Na^+ , K^+ и PO_4^{3-} у серуму биле су у границама нормалних вредности, без статистички значајне разлике између испитиваних група. Све добијене вредности концентрације мокраћне киселине у серуму биле су у референтним границама, без статистички значајне разлике између испитиваних група, али се уочава да су највише вредности биле у групи болесника са микроалбуминуријом.

За процену функционалног статуса проксималног тубула коришћена је фракциона екскреција јона Na^+ и K^+ . Није било статистички значајне разлике између испитиваних група ($p > 0,05$). Највећа вредност утврђена је у групи болесника са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа, што је и очекивано. То се може објаснити чињеницом да већа количина протеина у мокраћи стимулише транскрипцију информационе РНК за прекурсоре ендотелина 1. Ендотелин 1, најјача позната вазоактивна супстанција, утиче и на активност Na^+ , K^+ и аденозинтрифосфатазе, која се налази на базолатералној мембрани епителних ћелија проксималног тубула и учествује у регулацији примарног активног транспорта јона Na^+ кроз мембрану тубула [23].

Показатељи активности тубула зависне од хормона који се налазе под утицајем алдостерона, а чији је покретачки механизам хиповолемија, испитивани су одређивањем односа вредности концентрација јона Na^+ и K^+ у мокраћи (U_{K^+}/U_{Na^+}) и односа вредности концентрације јона K^+ и збира вредности концентрација јона Na^+ и јона K^+ у мокраћи ($U_{K^+}/U_{K^+}+U_{Na^+}$). Статистичком анализом није утврђена разлика између испитиваних група, на основу чега се може закључити да нема значајног компензационог утицаја хормона на транспортне процесе у дисталном тубулу [24].

У ћелијама проксималних тубула преношење јона фосфата се одвија захваљујући систему котранспорта јона PO_4^{3-} и Na^+ ($3Na^+/PO_4^{3-}$). За овај процес енергију даје Na^+/K^+ -АТФ-аза. Нормална бубрежна реасорпција фосфата је 80-97% филтроване количине [25]. Способност тубула за реасорпцију фосфата је ограничена, па се вишак излучује путем мокраће. При том је капацитет реасорпције различит у појединим сегментима тубула. Највећа реасорпција фосфата је у S1 сегменту проксималног тубула и износи 12-14 pmol/min/mm. У S2 сегменту је 3,0 pmol/min/mm, а у S3 сегменту 2,0 pmol/min/mm. Паратхормон не утиче на реасорпцију фосфата у проксималном делу тубула [25]. Када је клиренс ендогеног креатинина већи од 40 ml у минути, вредности $TmPO_4^{3-}/JGF$ варирају у зависности од JGF, али су фосфатемија и вредност овог коефицијента углавном стални. Поред JGF, на тубулску реасорпцију фосфата још утичу и паратхормон, ацидо-базни статус, волумен ванћелијске течности, калцијум у плазми и унос фосфата [25]. Вредности које су добијене израчунавањем бубрежног прага концентрације фосфата и фракционе екскреције јона фосфата биле су у границама нормалних вредности и

статистички се не разликују између испитиваних група, па се може закључити да дијабетесна нефропатија изазвана ДМ тип 2 и промене на тубулима које је прате битно не мењају способност тубула за реасорпцију фосфата, барем не када је клиренс ендогеног креатинина у границама нормалних вредности.

Реасорпција урата у ћелијама проксималних тубула одвија се процесима активног преношења. Урат припада групи супстанција чија регулација није у потпуности под контролом бубрега. Реасорпција урата зависи од киселости тубулске течности, која утиче на растворљивост урата [26]. У нашем истраживању најнижа вредност фракционе екскреције урата добијена је код болесника са микроалбуминуријом. Фракциона екскреција урата у групи болесника са микроалбуминуријом статистички је значајно нижа у поређењу са групом болесника са протеинуријом већом од 0,3 g/24 часа, као и са здравим испитаницима ($p < 0,05$). Овај податак не би био изненађујући када добијене вредности за групу болесника са протеинуријом већом од 0,3 g/24 часа не би биле готово истоветне као у групи здравих испитаника. То би могло да значи да је микроалбуминурија разлог значајног снижења фракционе екскреције урата.

Процена функционалног статуса Хенлеове петље одређивана је испитивањем осмолалности мокраће и фракционе екскреције уреје. Све добијене вредности су биле у границама нормале. Највећа средња вредност уочена је код болесника са микроалбуминуријом. Није забележена статистички значајна разлика између испитиваних група. Може се закључити да концентрациона способност тубула у делу Хенлеове петље није оштећена. Код наших испитаника са ДМ тип 2 није забележена статистички значајна разлика између испитиваних група.

ЗАКЉУЧАК

На основу изведеног истраживања може се закључити да код испитиваних болесника са ДМ тип 2 који имају нормалну глобалну функцију бубрега фракциона екскреција натријума, калијума и фосфата, као ни бубрежни праг концентрације фосфата нису осетљиви параметри за откривање оштећења тубулске функције бубрега. Фракциона екскреција урата је значајно нижа код болесника са микроалбуминуријом него код болесника са протеинуријом већом од 300 mg/24 часа и здравих испитаника ($p < 0,05$). Параметри активности тубула зависне од хормона, осмолалност мокраће и фракциона екскреција уреје су код свих болесника били у границама нормалних вредности. Лабораторијске анализе које се користе у свакодневной пракси нису осетљиви параметри за откривање раних промена функције бубрега болесника који пате од дијабетеса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yaqoob M, McClelland P, Patrick AW, et al. Tubular damage in microalbuminuric patients with primary glomerulonephritis and diabetic nephropathy. *Ren Fail* 1995; 17(1):43-9.
2. Rugegenenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabet-

- ic proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53:1209-16.
3. Costa GJ, Touceda LA, Pianzola H, et al. Histopathological and functional study of the kidney in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Medicina B Aires* 1994; 54(4):289-300.
 4. Yoshioka K, Imanishi M, Konishi Y, et al. Glomerular charge and size selectivity assessed by changes in salt intake in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21(4):482-6.
 5. Goode NP, Shires M, Davison AM. The glomerular basement membrane charge-selectivity barrier: an oversimplified concept? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1174-6.
 6. Ritz E, Keller C, Bergis KH. Nephropathy of type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 9):38-44.
 7. Lemley KV, Abdullah I, Myers BD, et al. Evolution of incipient nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2000; 58:1228-37.
 8. Kunika K, Yamaoka T, Itakura M. Damage of charge-dependent renal tubular reabsorption causes diabetic microproteinuria. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 36:1-9.
 9. Guder WG, Hofmann W. Markers for the diagnosis and monitoring of renal tubular lesions. *Clin Nephrol* 1992; 38(Suppl 1):S3-S7.
 10. Weber MH, Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction; *Eur J Clin Chem Biochem* 1992; 30(10):683-91.
 11. Jung K, Pergande M, Porstmann B. Diuresis-dependent excretions of low-molecular mass proteins in urine; beta 2-microglobulin, lysozyme, and ribonuclease. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48:33-7.
 12. Holm J, Hemmingsen L, Nielsen NV. Low-molecular-mass proteinuria as a marker of proximal renal tubular dysfunction in normo and microalbuminuric non-insulin-dependent diabetic subjects. *Clin Chem* 1993; 39(3):517-9.
 13. Ikenaga H, Suzuki H, Ishii N, et al. Enzymuria in non-insulin-dependent diabetic patients: signs of tubular cell dysfunction. *Clin Sci Colch* 1993; 84(4):469-75.
 14. Hsiao PH, Tsai WS, Tsai WY, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1996; 16:300-3.
 15. Tisher CC, Madsen MK. Anatomy of the kidney. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
 16. McClellan WM, Knight DF, Karp H, et al. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J of Kidney Dis* 1997; 29(3):368-75.
 17. Stehouwer CDA, Yudkin JS, Fioretto P, et al. How heterogeneous is microalbuminuria in diabetes mellitus? The case for „benign” and „malignant” microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2751-4.
 18. Greaves M, Malia RG, Goodfellow K, et al. Fibrinogen and von Willebrand factor in IDDM: relationships to lipid vascular rise factors, blood pressure, glycaemic control and urinary albumin excretion rate: the EURODIAB IDDM Complication study. *Diabetologia* 1997; 40:698-705.
 19. Raj DSC, Choudhury D, Welbourne TC, et al. Advanced glycation end products: a nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3):365-80.
 20. Vlatković V. Tubulska funkcija bubrega u diabetes mellitusu tip II [magistarski teza]. Beograd: Medicinski fakultet; 2001.
 21. Vlatković V, Stojimirović B. Uticaj mikroalbuminurije na funkciju tubula bubrega u dijabetesnoj nefropatiji tip 2. *Dijabetesna nefropatija* 2002; 67-73.
 22. Sterzel RB, Schulze-Lohoff E, Marex M. Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int* 1993; 45(Suppl 39):26-31.
 23. Vlachojannis J, Tsakas S, Petropoulou C, et al. Increased renal excretion of endothelin-1 in nephrotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(3):470-3.
 24. Vande Wale JG, Donckerwolcke RAMG, Wimersma Greidanus TB, et al. Renal sodium handling in children with nephrotic relapse: relation to hypovolemic symptoms. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(11):2202-8.
 25. Suki NW, Rouse D. Renal transport of calcium, magnesium and phosphate. In: Brenner BM, editor. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
 26. Maesaka KJ, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(6):917-33.

TUBULAR KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, MICROALBUMINURIA AND PROTEINURIA

Vlastimir VLATKOVIĆ¹, Biljana STOJIMIROVIĆ², Radmila OBRENOVIĆ³, Spomenka NOGIĆ⁴

¹International Dialysis Center, Banjaluka, Republika Srpska; ²Institute of Urology and Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

³Institute of Medical Biochemistry, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

⁴Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Introduction Diabetes mellitus (DM) and hypertension are the most frequent causes of kidney function damage. Many different tests are developed to detect reversible functional kidney changes (detection of microalbuminuria and selective urinary enzymes).

Objective The aim of our study was to examine tubular kidney function in type 2 DM patients with different proteinuria levels, and to compare these results with healthy people.

Method The patients with type 2 DM and creatinine clearance >80 ml/min were included in the study. According to the levels of proteinuria, the patients were classified in three groups: group I – patients with proteinuria <300 mg/24 h, and no microalbuminuria; group II – the patients with proteinuria <300 mg/24 h and microalbuminuria >20 mg/24 h; and group III – the patients with proteinuria >300 mg/24 h. The control group consisted of healthy subjects.

Results The study revealed that in type 2 DM patients and normal global kidney function, fractional excretions of sodium, potassium, and phosphates as well as renal phosphate concen-

trations were not adequately sensitive markers to detect damage in tubular kidney function in DM. There were some changes of urate fractional excretion in these patients: this value was significantly lower in patients with microalbuminuria compared with those with proteinuria >300 mg/24 h, as well as in the control group (p<0.05). Hormone dependent tubular kidney activity, urinary osmolarity, and urea fractional excretion in all patients were within normal ranges.

Conclusion It is evident that routine laboratory analyses are not sensitive markers to detect early changes of kidney function in type 2 DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; tubular kidney function; proteinuria

Vlastimir VLATKOVIĆ
Jovana Raškovića 55, 78000 Banjaluka
Republika Srpska
E-mail: drw@teol.net